

Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Universität Gießen

**Klinische und experimentelle Untersuchungen
mit dem Lokalanästhetikum Nr. 40045-4% cum
Arterenol der Firma HOECHST**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von
Helmut Becker
aus Büdesheim**

Gießen 1974

**Aus dem Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der
Universität Gießen**

**Klinische und experimentelle Untersuchungen
mit dem Lokalanästhetikum Nr. 40045-4% cum
Arterenol der Firma HOECHST**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Zahnheilkunde
des Fachbereiches Humanmedizin
der
Justus Liebig-Universität Gießen**

**vorgelegt von
Helmut Becker
aus Büdesheim**

Gießen 1974

Klinische und experimentelle Untersuchungen
mit dem Lokalanästhetikum Nr. 40045-45 zum
Atheranol der Firma HOECHST

Industriell-Organisation
zur Förderung der Doktorarbeiten der Zahnheilkunde
des Fachbereiches Zahnmedizin
der
Justus-Liebig-Universität Gießen

- Dekan:** Prof. Dr. D. Ringleb
- 1. Berichterstatter:** Professor Dr. H. Pantke
- 2. Berichterstatter:** Professor Dr. W. Wünnenberg

Hilmar Becker
zum Notar

Gießen, 1974

Inhalt :

=====

Seite

A.	Einleitung	5
B.	Hauptteil	
I.	Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika	8
II.	Untersuchungsmaterial	11
III.	Untersuchungsmethoden:	
1.	Experimentelle elektrophysiologische Untersuchung am Ischiadicus-Präparat des Frosches	13
2.	Klinisch-experimentelle Untersuchung mit dem Sirotest-Pulpenprüfgerät der Firma SIEMENS	18
3.	Klinische Untersuchung	28
IV.	Untersuchungsergebnisse:	
1.	Ergebnisse der experimentellen Untersuchung	30
2.	Ergebnisse der Klinischen Untersuchung	37
C.	Schlußbetrachtung	44
D.	Zusammenfassung	49
E.	Literatur	51

Seite

1. Einleitung 1

2. Begriffsbestimmung 2

3. Entwicklungsgeschichte der Biologie 3

4. Biologische Methoden 4

5. Biologische Grundlagen 5

6. Experimentelle Biologie 6

7. Biologische Systematik 7

8. Zoologie 8

9. Botanik 9

10. Mikrobiologie 10

11. Biophysik 11

12. Biologie und Medizin 12

13. Biologie und Landwirtschaft 13

14. Biologie und Industrie 14

15. Biologie und Umwelt 15

16. Biologie und Philosophie 16

17. Biologie und Ethik 17

18. Biologie und Kunst 18



A. Einleitung :

=====

Der Indikationsbereich der enorale Lokalanästhesie wurde in den letzten Jahren nach Einführung der für Zahnarzt und Patienten rationellen Langzeitbehandlung in die Zahnheilkunde wesentlich erweitert. Nicht nur bei chirurgischen Maßnahmen ist heute die Indikation zur Lokalanästhesie gestellt, sondern auch bei konservierenden und einem Teil der prothetischen Arbeiten. Einerseits erlaubt dies die heutigen Spraykühlvorrichtungen, indem bei fachgerechter Anwendung thermische Schädigungen der Pulpa weitgehend ausgeschlossen sind; andererseits aber fordern auch unsere Patienten immer mehr eine entsprechende Anästhesie, da es ihnen nicht zugemutet werden kann, schmerzhaft Eingriffe an mehreren Zähnen in einer Sitzung über sich ergehen zu lassen.

Bei der Anwendung geeigneter Präparate wird außerdem die Angst des Patienten vor zahnärztlichen Behandlungen abgebaut, somit erhält die enorale Lokalanästhesie im weiteren Sinne auch noch den Aspekt einer prophylaktischen Maßnahme. Denn Patienten, die schmerzfrei behandelt wurden, sind eher bereit, sich regelmäßigen Kontrollen und rechtzeitig Behandlungen zu unterziehen. Dies ist ein Gesichtspunkt, der von den Krankenkassen bedacht werden sollte, damit nicht länger bestehen bleibt, wie es in der 'BEMA' (Bewertungsmaßstäbe für kassenzahnärztliche Leistungen) heißt : " ... zur Durchführung der Präparation von Kavitäten kann eine Infiltrationsanästhesie erforderlich sein, wenn nämlich ohne sie eine Behandlung undurchführbar erscheint." Die Zahnärzteschaft fordert schon seit Jahren die uneingeschränkte Abrechnungsmöglichkeit der Lokalanästhesie bei konservierenden Maßnahmen; zuletzt wiederum der 'Freie Verband Deutscher Zahnärzte' in dem gesundheitspolitischen Grundsatzprogramm vom 7.9.1973 : NEUE WEGE ZUR ZAHNGESUNDHEIT.

Ferner besteht kein Zweifel darüber, daß an einem Zahn mit anästhesierter Pulpa besser gearbeitet werden kann als an einem schmerzhaft reagierenden Zahn.

Andererseits dürfen wir aber auch nicht übersehen, daß jede Anwendung der Lokalanästhetika einen Eingriff in den normalen physiologischen Ablauf des Organismus darstellt, wobei unter Umständen für den Patienten gefährliche Nebenwirkungen auftreten

können. Deshalb wird es immer in der Verantwortung des Zahnarztes liegen, das geeignete Präparat für die entsprechenden Eingriffe aus dem reichhaltigen Angebot der pharmazeutischen Industrie zu wählen.

Folgende Forderungen werden nach BRAND, HELD und IMMENKAMP an Lokalanästhetika gestellt, die in der Zahnheilkunde zur Anwendung kommen:

1. Niederer Toxizitätsgrad des Anästhetikums auf den Gesamtorganismus (auch bei verhältnismäßig hohen Dosen, die verschiedentlich erforderlich sind).
2. Das Anästhetikum muß mit Suprarenin und Arterenol kombinierbar sein.
3. Es soll gut verträglich sein:
 - a. lokal, d.h. das Anästhetikum darf keine irreversible Wirkung auf Zellen, Blutgefäße und Nerven haben.
 - b. allgemein, d.h. es dürfen nachteilige Einflüsse auf das Zentralnervensystem, Herz- und Kreislaufsystem etc. nicht erfolgen.
 - c. das Anästhetikum darf kein Allergen sein.
4. Das Lokalanästhetikum soll reizlos, entzündungshemmend und bakteriostatisch sein.
5. Es muß isoiononisch, isotonisch und isothermisch sein.
6. Für die Dauer der Injektion muß es mit Metallen (Kanüle) gut verträglich sein.
7.
 - a. hohe Anschlagfrequenz (über 95%),
 - b. schneller Wirkungseintritt,
 - c. ausreichende Anästhesietiefe,
 - d. genügend lange Anästhesiedauer, wobei die Schleimhautanalgesie nicht wesentlich länger dauern sollte als die Zahnanalgesie.

8. Das Anästhetikum soll genügend chemisch stabil sein, um eine zu schnelle Resorption auszuschließen, dennoch ist eine rasche Entgiftung wünschenswert.
9. Es muß leicht sterilisierbar sein und als Fertiglösung über längere Zeit beständig einfach lagerbar sein.

Von der pharmazeutischen Industrie wurden im Laufe der Zeit zahlreiche Lokalanästhetika für die Zahnheilkunde auf den Markt gebracht, die besonders hinsichtlich der Anästhesietiefe und -dauer dem einzelnen Indikationsbereich angepaßt sehr unterschiedliche Ergebnisse bringen. Zum Beispiel benötigen wir für die Kavitätpräparationen geringere Anästhesietiefen als für Vitalexstirpationen.

Von der Firma HOECHST wurde das Lokalanästhetikum 40045 - 4% neu entwickelt. Unsere Aufgabe bestand in der experimentellen und klinischen Ermittlung des Diffusionsvermögens, der Anschlagfrequenz, der Latenzzeit, der Wirkungsdauer und der Dauer der Weichteilanästhesie. Ferner sollte das Verhalten der Reizschwelle endanästhesierter Zähne aufgezeichnet werden.

Im experimentellen Teil unserer Untersuchungen bedienen wir uns des von CASTENHOLZ angegebenen elektrophysiologischen Tierexperiments.

Für den klinisch-experimentellen Untersuchungsabschnitt brachten wir das Sirotest-Pulpenprüfgerät der Firma SIEMENS erstmalig im Rahmen eines solchen Tests zur Anwendung.

Zur klinischen Untersuchung wurden in der konservierenden Abteilung unserer Klinik bei den alltäglichen Behandlungen Injektionen vorgenommen und protokolliert.

I. Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika:

Der genaue Wirkungsmechanismus der Lokalanästhetika konnte bisher noch nicht vollends aufgeklärt werden, hingegen aber die Wirkstoff-Rezeptor-Beziehungen.

Die bekannten Lokalanästhetika blockieren die Erregungsleitung in den afferenten Nervenbahnen, indem sie die Nervenmembran im polarisierten Zustand (Ruhezustand) stabilisieren. KATO und TASAKI fanden, daß der Wirkort die Ranvier'schen Schnürringe sind, da in diesem Gebiet die Nervenmembran freiliegt und somit am empfindlichsten ist (IMMENKAMP).

Die Nervenmembran trennt im Ruhezustand zwei Flüssigkeiten unterschiedlicher Ionenkonzentration. Außerhalb der Membran befinden sich viele Na- und Cl-Ionen und ein geringer Anteil K-Ionen. Im Inneren hingegen ist das Verhältnis umgekehrt, hohe K-Ionenkonzentration bei wenigen Na- und Cl-Ionen. So wird ein Membranpotential aufgebaut. Die Potentialdifferenz beträgt -70 bis -90 mV. Sie wurde von BÜCHI mit einem Oszillographen gemessen.

Bei der Erregung eines Nerven kommt es zu einer Permeabilitäts-erhöhung zunächst für Na-Ionen und dann für K-Ionen. Während der ersten Millisekunde schießen die Na-Ionen in das Innere, wodurch eine Ladungsumkehr von -70 nach + 15 mV bedingt ist. In der zweiten Millisekunde treten K-Ionen nach außen und heben die Ladungsumkehr wieder auf. Nach weiteren zwei bis drei Millisekunden ist der ursprüngliche Zustand wieder hergestellt. Diese Potentialschwankung wird Aktionspotential genannt. Nach einer Erholungsphase (50 - 100 Millisekunden) kann erneut ein Aktionspotential erzeugt werden (REIN, SCHNEIDER).

Es handelt sich hierbei zunächst um eine lokale Erregung eines Nervenmembranteils, die chemisch oder physikalisch ausgelöst sein kann. Zur Erregungsleitung pflanzt sich eine Depolarisationswelle entlang der Nervenfasern fort. Zwischen einer erregten (negativen, depolarisierten) Membranstelle der Nervenfasern und der unerregten (positiven, polarisierten) Nachbarschaft besteht eine Potentialdifferenz, die ab einer bestimmten

Mindestgröße eine Depolarisation (Permeabilitätserhöhung der Membran für Na- und K-Ionen) dieser benachbarten Teile induziert. ("Strömchen"-Theorie nach HERMANN). Dieser Vorgang läuft entlang der gesamten Nervenfasern.

KATO und TASAKI konnten nachweisen, daß ein Lokalanästhetikum mindestens über eine Strecke von drei bis vier Ranvier'schen Schnürringen einwirken muß, um einen Leitungsblock zu ermöglichen. Eine Beschreibung der für die pharmakologische Wirkung erforderlichen Strukturelemente soll die Wirkstoff-Rezeptor-Beziehungen verdeutlichen.

Die bekannten Lokalanästhetika können auf eine gemeinsame Grundformel zurückgeführt werden (LÖFGREN):

Lipophiles	-----	Zwischenskette	-----	Hydrophiles
Zentrum				Zentrum

Das Hydrophile Zentrum (Aminogruppen) ist hauptsächlich für den Transport des Lokalanästhetikum zum Wirkort durch die Gewebsflüssigkeit und Lipoidscheiden (Perineurium und Markscheide) verantwortlich. Es besteht aus tertiären und sekundären Aminen, die teils als freie Basen und teils als positiv geladene Anteile (protonisierte Form) vorliegen. Beide Formen sind zur Entfaltung der lokalanalgetischen Wirkung erforderlich.

Im gesunden Gewebe mit physiologischem pH-Wert sind sowohl freie Basen (= nicht ionisiert) als auch protonisierte Anteile vorhanden. Jedoch können nur die freien Basen die Lipidschranken durchdringen. Sofort nach Überwindung des Perineuriums und Teilen der Markscheide stellt sich in wässriger Phase unmittelbar an der Nervenmembran wieder das Gleichgewicht der beiden Amine her. Dem Anteil der freien Basen kommt somit die Aufgabe des Transports des Lokalanästhetikums zum Wirkort zu. Der protonisierte Anteil der Amine hingegen kommt schon für die Bindung an den Rezeptor in Frage, wie RITCHIE und GREENGARD nachweisen konnten.

Diese Vorgänge verdeutlichen, warum ein Lokalanästhetikum im entzündeten Gewebe weitgehend unwirksam ist. Denn hier ist

der pH-Wert zum Säuren hin verschoben, die freien Basen werden vorzeitig aufgebraucht, somit werden die Lipidschranken nicht überwunden (LÖLJMANN).

Das zweite aktive Zentrum der Lokalanästhetika, das lipophile Zentrum, dient nur zur Bindung an den Rezeptor der Nervenmembran. Es besteht aus einer Carbonylgruppe mit einem lipophilen, aromatischen Rest. In der Regel steht die Carbonylgruppe zwischen diesem Rest und der Zwischenkette, die lediglich die beiden aktiven Zentren verbindet. Die meisten Lokalanästhetika weisen ein aromatisches Ringsystem wegen der guten Substitutionsmöglichkeiten auf. Die Carbonylgruppe stellt ein biologisch aktives Zentrum dar, es kann zu einem Dipol polarisieren und mit einem anderen Dipol in Wechselbeziehung treten (Dipol-Dipol-Bindung), oder aber mit einem sauren Wasserstoffatom eine Wasserstoffbrückenbindung eingehen. Diese Bindungen des Lokalanästhetikumoleküls an den Rezeptor und weiterhin von der Waals-Kräfte manifestieren die stabilisierte Polarisierung der Nervenmembran und somit den Leitungsblock.

Auf der Rezeptoroberfläche müssen nun aber die entsprechenden Bindungsstellen vorhanden sein. Hierfür kommt die Proteinschicht, die die Nervenfasern netzartig umgibt, in Frage.

Soweit konnten die Vorgänge bisher geklärt werden, der genaue weitere Wirkungsmechanismus jedoch noch nicht. Es ist zu vermuten, daß durch die zuvor beschriebenen Bindungen der Lokalanästhetikumoleküle an den Rezeptor und den damit verbundenen Ionenverschiebungen innerhalb der Nervenmembran die Permeabilitätserhöhung für Na- und K-Ionen unterbunden ist. Das Ionengleichgewicht bleibt erhalten, eine Erregungsleitung ist ausgeschlossen (IMMENKAMP).

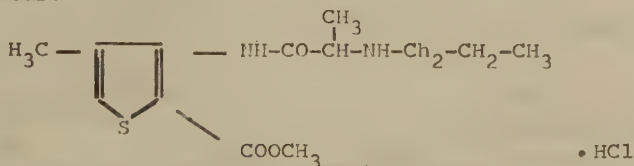
II. Untersuchungsmaterial:

=====

Wir untersuchten das von der Firma Farbwerke HOECHST neu entwickelte Lokalanästhetikum mit der Prüfnummer 40045. Es soll unter der Warenbezeichnung "Ultracain" im Handel erscheinen.

Dieses neue Präparat wurde für unsere Untersuchungen in 4%-iger Konzentration mit Arterenzusatz von 4mg% zur Verfügung gestellt.

Es ist ein Lokalanästhetikum vom Amidtyp mit der chemischen Struktur:



Chemische Bezeichnung:

3-(n-propylamino)-2-methyl-4-(4-methylthiophen-2-yl)propanamide hydrochlorid.

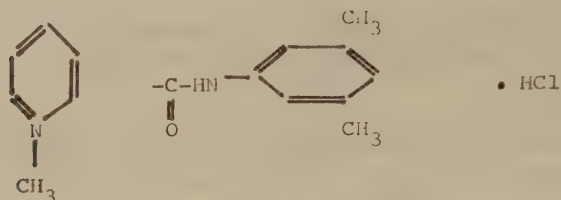
Neu gegenüber den bisher üblichen Präparaten ist der Thiophenring.

Da uns außer den Werksangaben zur Chemie und Pharmakologie nur die folgende Veröffentlichung vorliegt, soll auf weitere Angaben verzichtet werden.

FERGER und MARXKORS berichten in einem ersten Erfahrungsbericht in "DEUTSCHE ZAHNÄRZTLICHE ZEITSCHRIFT", daß mit diesem Präparat bei prothetischen Arbeiten sehr gute Ergebnisse hinsichtlich der Anästhesietiefe und -dauer erzielt werden. Die LD₅₀ (i.v. Maus) geben sie mit Werten zwischen dem des Novocains und Lidocains an. Dies läßt auf keine geringere Allgemeinverträglichkeit als die der 3%-igen Lidocainlösungen schließen.

Zum Vergleich zogen wir bei unseren Untersuchungen das seit Jahren bekannte und in der Konservierenden Abteilung unserer Klinik verwandte Lokalanästhetikum 'Scandicain N3' der Firma WOELM heran.

Strukturformel:



Chemische Bezeichnung:

D,L-1-Methyl-piperidin-2-carbonsäure-2,6-dimethylanilid-Hydrochlorid.

Es handelt sich um ein 3%-iges Lokalanästhetikum mit einem Zusatz von 4 mg% Noradrenalin. Das Scandicain besitzt eine geringere Toxizität als Lidocain. Schon ohne vasokonstriktorischen Zusatz konnte eine gefäßverengende Wirkung dieses Präparates von DU MESNIL DE ROCHEMONT und HENSEL nachgewiesen werden. WESSMANN berichtet, daß er schon über zehn Jahre Patienten, bei denen der schmerzhafteste Teil der Behandlung nicht länger als zwanzig Minuten dauert, mit Anästhesielösungen ohne vasokonstriktorischen Zusatz mit bestem Erfolg anästhesiert.

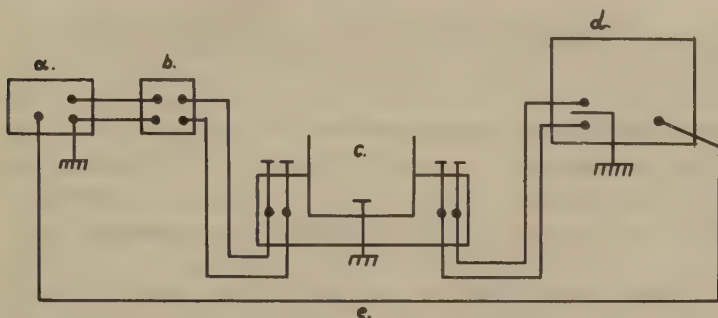
Scandicain 3% ohne Zusatz ist daher besonders bei Kreislauf=labilen, Herzkranken und Patienten mit Hyperthyreosen, Diabetes mellitus und vegetativen Dystonien indiziert (IMMENKAMP).

III. 1. Experimentelle elektrophysiologische Untersuchung am Ischiadicus-Präparat des Frosches

=====

Wie schon Brand 1966 verwandten auch wir die von CASTENHOLZ angegebene Methode zur Prüfung der Erregungsleitung des Nerven unter Einfluß bestimmter Lösungen. Diese Versuchsanordnung ermöglicht, das Diffusionsvermögen der Lokalanästhetika durch das Epi-, Peri- und Endoneurium bis zu ihrem Wirkort am Nervus Ischiadicus des Frosches zu untersuchen.

Versuchsanordnung:



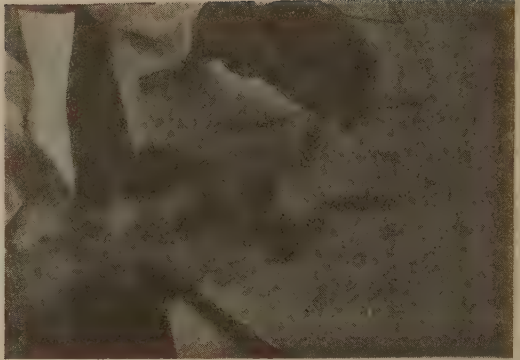
- | | |
|---------------------|-----------------------------------|
| a. Reizgerät | b. Isoliergerät |
| c. Spülkammer | d. Oszillograph mit Vorverstärker |
| e. Triggerschaltung | |

Für unsere vergleichende Untersuchung standen *Rana esculenta* einer Gewichts- und Altersklasse zur Verfügung. Wir prüften das Lokalanästhetikum Nr. 40 045 und Scandicain N3, beide mit Arterenolzusatz.

Der Nervus Ischiadicus eines Frosches wurde sorgfältig von den spinalen Wurzeln bis herab zu dem M. gastrocnemius unter Entfernung feinsten Nebenäste und der bindegewebigen Fascien präpariert (Abb. 1).

Abb. 1.

Ischiadicuspräparation



Dieses Ischiadicus-Präparat wurde bis Versuchsbeginn in Ringerlösung gegeben, um ein Austrocknen zu verhindern.

Unsere Ringerlösung setzte sich zusammen aus:

NaCl 6,5 g pro 1000 ml

CaCl₂ 0,2 g pro 1000 ml

KCl 0,2 g pro 1000 ml (Ringerlösung für Kaltblüter)

Das Nervenpräparat wurde dann zu Testbeginn über eine konstante Strecke durch eine Spülkammer gelegt. Beidseitig neben dieser Spülkammer befanden sich je ein hakenförmig ausgebildetes Silberelektrodenpaar (Reiz- und Ableiteelektroden), die selbstverständlich isoliert waren. In diese Elektroden waren die Nervenendigungen eingelegt. Auch die Spülkammer war über einen Silberdraht geerdet, um Störungen von der Reizseite auf die Ableiteseite zu verhindern. Diese gesamte Anordnung kam in eine geerdete Metallkammer, um besonders Wechselstromstörungen der Umwelt abzuschirmen. Werden diese elektromagnetischen Umweltstörungen nicht ausgeschaltet, so ist es unmöglich, ein "stehendes" Bild auf dem Oszillographenschirm zu erhalten.

Eine sogenannte "feuchte Kammer" wurde geschaffen, indem wir Ringerlösung in das Metallgehäuse gaben, wiederum um die nicht umspülten Nervenendigungen vor Austrocknung zu schützen.

(Abb. 2).

Abb. 2.

Anordnung in der
"feuchten Kammer"



Zur Reizung stand ein elektronisches Reizgerät der Firma GRASS zur Verfügung. Dieses Gerät gibt Rechteckstromstöße ab, die sowohl in ihrer Dauer und Stärke als auch in der Häufigkeit der Aufeinanderfolge (Frequenz) verändert werden können. Wir arbeiteten mit einer Reizdauer von einer Millisekunde und einer Reizfrequenz von 20 Reizen pro Sekunde, um die Präparate nicht vorzeitig zu ermüden. Die Reizstärke war individuell dosiert, je nach Empfindlichkeit des Präparates.

Die Reizimpulse vom Ausgang des Gerätes wurden über eine Isoliereinheit zur Vermeidung weiterer Störquellen zu den Reizelektroden geführt. Die beiden Pole waren dadurch erdfrei.

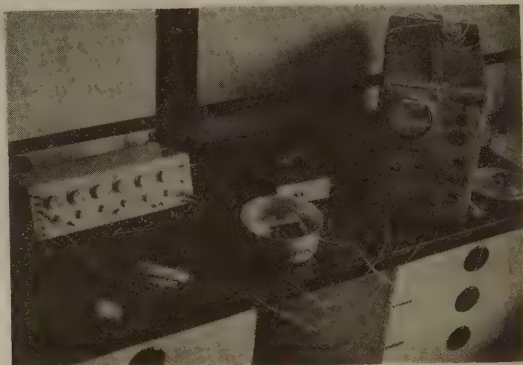
Unser Kathodenstrahl-Oszillograph (Tektronix, Typ 502) besaß zugleich sehr empfindliche Vorverstärker, so daß die Ableitelektroden über eine abgeschirmte Leitung direkt mit dem Differentialeingang verbunden werden konnten. Das Meßsignal wirkte auf die Vertikalablenkung des Kathodenstrahl-Oszillographen.

Außerdem hatten wir die Möglichkeit, von dem Reizgerät ein Signal dem Kathodenstrahl-Oszillographen zur "Triggerung" zuzuführen. Triggerung bedeutet hier, daß die Horizontalablenkung des Kathodenstrahl-Oszillographen erst durch ein Signal des Reizgerätes in Gang gesetzt wird. Eine Synchronisation des Reizgerätes mit dem Meßgerät war so gegeben.

Unter diesen technischen Voraussetzungen erhielten wir ein "stehendes Bild".

Abb. 3.

Gesamte Versuchsanordnung



Mit der zuvor beschriebenen Versuchsanordnung konnten wir nun die Erregungsleitung des Nervus Ischiadicus des Frosches unter Einwirkung des jeweiligen Lokalanästhetikums über die Darstellung des diphasischen Aktionspotentials auf dem Oszillographenschirm beobachten.

Wir gingen bei unseren Testreihen so vor, daß wir den Nerven supramaximal reizten, um die maximale Amplitude des Aktionspotentials zu erhalten, wobei zunächst der die Spülkammer durchziehende Nervenabschnitt mit Ringer-Lösung umgeben war bis sich ein konstantes Aktionspotential darstellte. Dann wurde die Ringer-Lösung gegen das zu testende Lokalanästhetikum ausgetauscht. Hierzu bedienten wir uns einer Wasserstrahlpumpe mit entsprechend kleiner Kanüle.

Eingegeben wurde das Anästhetikum in die Spülkammer mit Hilfe einer Rekordspritze. Konstante Menge: 2,2 ccm.

Die Zeitmessung begann in dem Moment, in dem das Lokalanästhetikum mit dem Nerven in Kontakt kam.

Protokolliert wurden drei Zeitpunkte:

1. Der Beginn der Reduktion der Amplitude des Aktionspotentials. Bis zu diesem Zeitpunkt ist das Lokalanästhetikum bis zu den peripher gelegenen Nervenfasern diffundiert und hat diese schon teilweise blockiert.
2. Der Zeitpunkt der 50%-igen Amplitudenreduktion des Aktionspotentials.
Nach diesem Zeitintervall sind etwa die Hälfte aller erregbaren Nervenfasern blockiert.
3. Der Zeitpunkt der vollständigen Amplitudenreduktion.
Nach diesem Zeitabschnitt sind alle Nervenfasern blockiert.

III. 2. Klinisch-experimentelle Untersuchung mit dem SIROTEST-Pulpenprüf-Gerät der Firma Siemens

=====

Ziel dieses Untersuchungsabschnittes war es, das Verhalten der Schmerzreizschwelle eines endanästhesierten oberen Prämolaren mit dem Präparat 40045-4% cum Arterenol bzw. Scandicain N3 unter verschiedenen Bedingungen bei elektrischer Pulpenreizung vergleichend zu untersuchen.

Eine mit Strom durchflossene Pulpa reagiert bei einer bestimmten Stromstärke (Reizschwelle) mit einem Schmerz. Dieses Prinzip der elektrischen Pulpenvitalitätsprüfung kommt bei unserer Untersuchung zur Anwendung.

ENGELTER, HARNISCH und MARTIN entwickelten hierzu ein Pulpenreizgerät (Sensotestgerät), das mit Spannungsimpulsen gedämpfter Schwingung und einer Frequenz von 1000 Hertz arbeitet. Sie fanden, daß Gleichströme und Wechselströme wegen der Polarisationserscheinungen an den Nervenmembranen für diese Untersuchungen ungeeignet erscheinen. Sie wählten gedämpfte Schwingungen der Spannungsimpulse wegen der geringeren thermischen Schädigungen der Pulpa. BRAND jedoch konnte bei seinen Tests mit diesem Gerät dennoch Sensationen der Pulpa feststellen.

Da insgesamt nur drei Geräte dieses Typs existieren und die jeweiligen Besitzer nicht bereit waren, uns eines zur Verfügung zu stellen, führten wir erstmalig ein anderes Pulpenreizgerät innerhalb einer solchen Untersuchung ein.

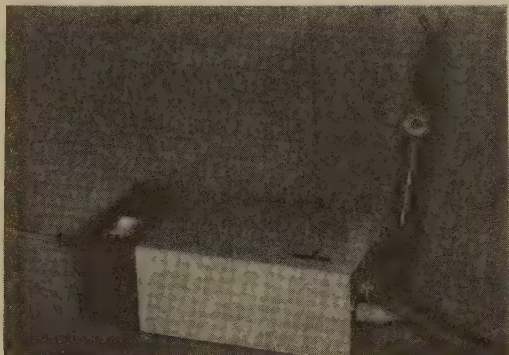
Wir verwendeten ein SIROTEST-Pulpenprüfgerät, das uns von der Firma Siemens freundlicherweise als verstärkte Spezialausführung mit verfeinerter Skaleneinteilung überlassen wurde. (Herrn HOHMANN aus der Abteilung medizinische Technik/Dental der Firma Siemens AG, Bensheim, der sich interessiert und hilfsbereit unserem Anliegen angenommen hat, sei an dieser Stelle besonders gedankt).

Wir gingen von der Überlegung aus, daß ein Pulpenreizgerät, das einen reproduzierbaren Spannungsimpuls bei ausreichend großer Meßbreite abgibt, ebenfalls diese Untersuchung ermöglichen müßte. Bei unserem Sirotest-Spezial-Pulpenprüfgerät waren

diese Bedingungen weitgehendst erfüllt.

Abb. 4

Sirotest-Spezial-
gerät

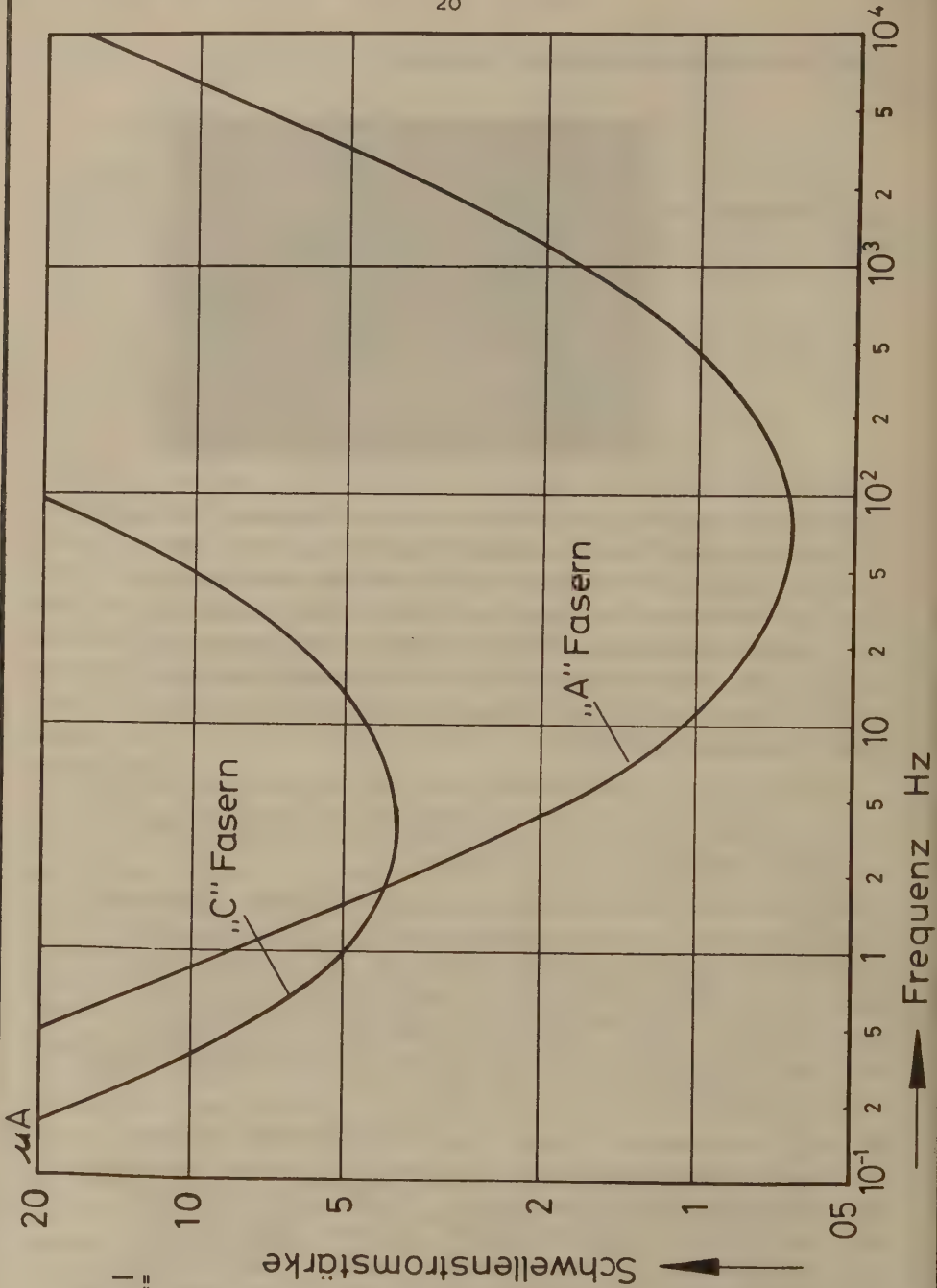


Das Sirotest-Spezialgerät liefert einen Impulsstrom, der sich stufenlos von Null zum Maximalwert einstellen läßt. Die Frequenz wurde mit 100 Hertz gewählt, um selektiv die markhaltigen "A"-Fasern der Pulpa zu erregen (siehe Kurve 1). Um Akkomodationseffekte auszuschließen, wurden die Stromimpulse sehr steil gewählt, d.h. der Differentialquotient dI/dt ist sehr hoch. Die Frequenz von 100 Hertz und der steile Stromanstieg sollen

- a) bereits bei geringen Stromstärken eine Reizung bewirken und
- b) eine Reizung der Gingiva, wozu bedeutend größere Stromstärken notwendig sind, vermeiden.

Reproduzierbare Meßergebnisse sind sichergestellt, indem die Stromstärke des Impulsreizstromes nicht von den Übergangswiderständen der Meßelektrode direkt zum Zahn geführt wird. Auch darf die Beschaffenheit des Zahnes (Schmelzdicke etc.) keinen Einfluß haben. Technisch wurde dies durch Reihenschaltung eines großen Vorwiderstandes zum eigentlichen Reizstromgenerator erreicht. (Siehe Abb. 5)

Der Reizstromgenerator liefert als treibende Kraft für den Reizstrom eine dem zeitlichen Impulsverlauf gleiche Ausgangsspannung hoher Spannungsamplitude. In Reihe dazu befindet sich zunächst der Vorwiderstand R_i , und bei geschlossenem Meßkreis der Übergangswiderstand R_{i1} (aktive Elektrode/Zahn), R_z (der Widerstand des Zahnes) und der Übergangswiderstand R_{i2}



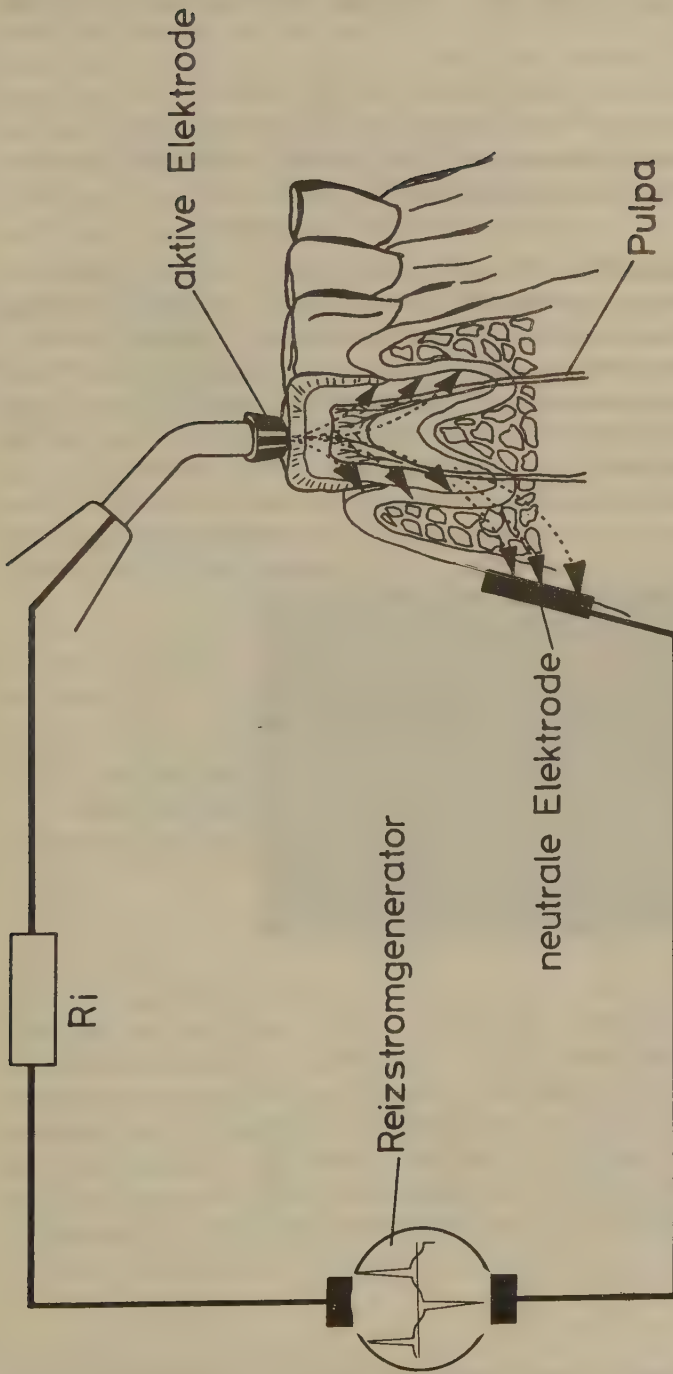


ABBILDUNG 5
=====

(Zahn/neutrale Elektrode). Nach dem Ohmschen Gesetz beträgt der Strom

$$I = \frac{U}{R_i + R_{i1} + R_z + R_{i2}}$$

Die Stromstärke des Reizstromes ist dann unabhängig von den Übergangswiderständen und vom Zahn, wenn:

$$R_i \gg R_{i1} + R_z + R_{i2} \text{ ist.}$$

Die Summe aus $R_{i1} + R_z + R_{i2}$ bewegt sich in einem Größenbereich von ca. 1 kOHM bis ca. 100 kOHM. Innerhalb dieses Bereiches muß der Strom annähernd konstant bleiben. Dies wird dadurch erreicht, daß $R_i \geq 5 (R_{i1} + R_z + R_{i2})$ gewählt wird. Der Innenwiderstand beträgt beim Sirotest-Gerät 500 kOHM. Zu einer einwandfreien Diagnose wird ein maximaler Reizstrom (Intensitätsregler voll aufgedreht) von 200 μ A benötigt. Unter dieser Stromstärke versteht man den Effektivwert des Stromes, der definitionsgemäß an einem bestimmten Widerstand dieselbe Leistung erzeugt, wie ein ebenso großer konstanter Gleichstrom.

Mathematisch ausgedrückt bedeutet dies:

$$I_{\text{eff}} = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n i^2}$$

wobei "i" der Augenblickswert des Stromes im Zeitabschnitt "n" bedeutet. Gemäß diesen Gesetzmäßigkeiten ergibt sich eine Scheitelspannung (Spitzenspannung) von mindestens 300V. Das Spannungssoszillogramm des Sirotest-Gerätes gibt hierüber genauen Aufschluß.

Spannungssoszillogramm:



Das Sirotest-Pulpenprüfgerät bietet den Vorteil, daß im Handstück die aktive als auch inaktive Elektrode eingearbeitet sind. Die aktive Elektrode, ein Leitgummihütchen, muß in flächigen Kontakt mit dem zuvor getrockneten Zahn gebracht werden. Der Behandler schließt nun den Stromkreis, indem er mit der einen Hand die Metallhülse, die das Handstück umgibt (inaktive Elektrode), berührt und mit der anderen Hand die Lippe oder Wange abhält.

Für unsere Untersuchungen benötigten wir Probanden, die in der Lage sind, ein und dieselbe Schmerzschwelle auch noch nach Tagen und Wochen wiederzuerkennen. D.h. sie müssen sich auf eine bestimmte Schmerzintensität festlegen und diese bei jeder Messung wieder anzeigen. Wie wir bei der Probandenauswahl feststellen konnten, sind solche Personen gleichsam Raritäten. Wir fanden lediglich 3 Probanden, die überhaupt in der Lage waren, eine konstante Reizschwelle auch ohne Manipulation am Testzahn zu haben.

Abb. 6.

Aktive Elektrode
am Testzahn



Die bukkale Infiltrationsanästhesie wurde immer in Höhe des Apex des zu prüfenden oberen Prämolaren an der gleichen Stelle vorgenommen, indem wir durch eine zuvor hergestellte Kanülenführung aus Kaltpolymerisat mit eingearbeiteter Braunüle Nr. 1 (Kanüle der Firma BRAUN) injizierten. Die Schliffseite der Kanüle war dabei apikal gerichtet. Denn nur bei konstantem Diffusionsweg können exakte Aussagen hinsichtlich Latenzzeit, Anästhesietiefe und Wirkungsdauer

der zu vergleichenden Lokalanästhetika gemacht werden.

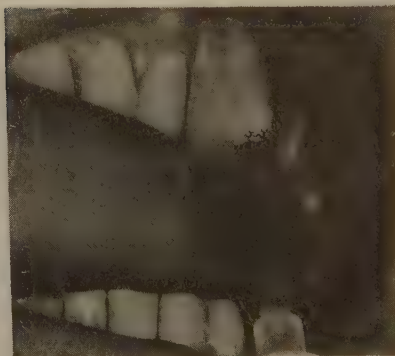
Abb. 7.

Kanülenführung aus Kalt-
polimersat am Modell



Abb. 8.

Infiltrationsanästhesie
mit Kanülenführung



Wir applizierten jeweils nur 0,1 ccm des betreffenden Präparates, da bei größeren Mengen der Meßbereich unseres Reizgerätes nicht ausreichte. So dürfte auch die Beurteilung objektiver sein.

Vor jeder Testreihe wurde die Reizschwelle nochmals kontrolliert. Die Zeitmessung begann sofort nach beendeter Injektion. In 0,5 Minutenabständen wurde die Reizschwellenänderung gemessen und protokolliert. Dieser Zeitabstand stellte sich bei unseren Vorversuchen als guter Mittelwert heraus; da bei kleineren Intervallen (zu häufiger Reizung) der Nerv auch ohne Injektion schon mit einer Reizschwellenerhöhung antwortet; größere Zeitabstände ergaben unzureichende Meßergebnisse.

Unter diesen Versuchsbedingungen nahmen wir unsere Untersuchung unter den nachstehenden Varianten vor:

1. bei Injektion des Präparates 40045-4% cum Arterenol bei normalem physischen und psychischen Befinden der Probanden,
2. bei Injektion des Präparates Scandicain N3 zum Vergleich, ebenfalls bei normalem Befinden der Probanden,
3. bei Injektion des Präparates 40045 nach Alkoholgenuß; hierzu wurde den Probanden 100 ccm Weinbrand (38 Vol.%) 20 Minuten vor Versuchsbeginn verabreicht ohne vorherige Nahrungsaufnahme an diesem Tag,
4. bei Injektion des Präparates 40045 nach Coffeingabe; dem Probanden wurde ebenfalls 20 Minuten vor der Injektion eine Compresse COFFEINUM 0,2 g der Firma Merk nach Vorschrift eingegeben.

Zwischen den jeweiligen Testreihen lagen mindestens sechs Tage, um die Injektionswunde vollkommen ausheilen zu lassen. Auch sollte mit Sicherheit kein Rückstand des zuvor geprüften Lokalanästhetikums mehr im Blut sein, da innerhalb dieses Zeitabschnittes das Lokalanästhetikum abgebaut bzw. ausgeschieden sein dürfte, zumal wir nur 0,1 ccm zu diesem Test injizierten. Auch BRAND, der 0,3 ccm 2%iger Anästhesielösungen applizierte, wählte dieses Intervall.

Diese Versuchsreihe mußte jedoch schon während der Vorversuche abgebrochen werden, da an den Testzähnen schon nach dem zweiten Test mehr oder weniger heftige hyperämische Beschwerden auftraten, die wohl in der häufigen Reizung der Testzähne begründet sind. Auch HEUSER gibt zur Ätiologie akuter Entzündungen der Pulpa elektrische Reize u.a. an. Zudem lag ein Proband nach Injektion beider Präparate über 100 Minuten außerhalb des Meßbereiches. In diesem Falle lag in unmittelbarer Nachbarschaft des Testzahnes eine nach LINDEMANN operierte Kieferspalte vor. Wir können nur vaskuläre Besonderheiten vermuten, die diese lange Wirkungs-dauer und große Anästhesietiefe bewirkten, zumal die Reizschwelle, die zu Versuchsbeginn gemessen wurde, in dem gleichen Bereich lag, wie bei unseren anderen Probanden.

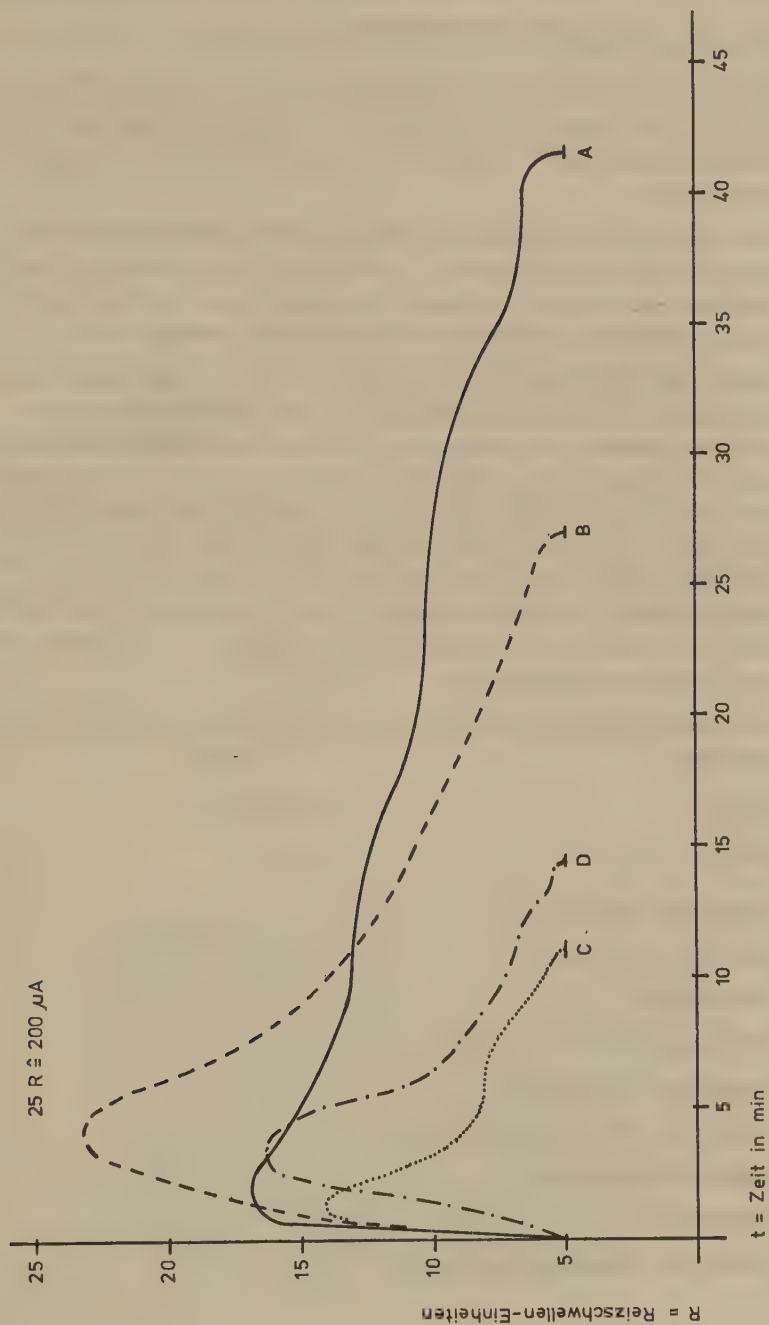
Ein interessierter Proband war dennoch bereit, diese Testreihe zu absolvieren. Die Meßergebnisse sind in dem Diagramm I aufgeführt. Wir haben die Meßwerte der veränderten Reizschwelle -R- (Skalenteile) auf der Ordinate in Abhängigkeit der Zeit -t- (Minuten) auf der Abszisse eingetragen. Zur besseren Darstellung und Übersicht haben wir sog. 'Trendkurven' angegeben. Hierbei wurden die wahrscheinlichen Meßfehler eliminiert. Meßfehler resultieren daraus, daß der Proband bei ca. 90 Messungen nicht in der Lage ist, exakt bei jeder Gefühlsintensität ein Zeichen zu geben, außerdem ist unter Alkoholeinfluß ohnehin die Reaktionslage verzögert, bei Coffeingabe entsprechend verkürzt, da der Proband nervöser ist.

Die Kurve I repräsentiert die Meßergebnisse bei Injektion des Präparates 40045 - 4% cum Arterenol bei normalem physischen und psychischen Befinden; die Kurve II bei Injektion von Scandicain N3 bei normalem Befinden; die Kurve III bei Injektion von 40045 nach vorheriger Alkoholgabe; die Kurve IV bei Injektion des Präparates 40045 nach Coffeingabe (siehe Diagramm I).

Alle Injektionen wurden an dem Zahn 24 durch die zuvor beschriebene Kanülenführung aus Kaltpolimerisat vorgenommen.

Dieses Diagramm darf nur als Einzelergebnis betrachtet werden. Uns war es nicht möglich, weitere Probanden zu dieser Testreihe zu finden. Wegen der aufgetretenen hyperämischen Beschwerden an den Testzähnen sollte dies auch nicht unnötig einer Versuchsperson zugemutet werden.

Diagramm I



III. 3. Klinische Untersuchung

=====

Mit der klinischen Untersuchung sollten Erfahrungen über die Wirkung des Präparates 40045-4% cum Arterenol bei der alltäglichen Anwendung gesammelt werden. Es wurden 122 Injektionen ausgeführt.

Alle Injektionen wurden in der Konservierenden Abteilung unserer Klinik vorgenommen. Sämtliche Leitungs- und Endanästhesien führten nur zwei Zahnärzte aus, um eine weitgehendst gleichmäßige Injektionsweise zu gewährleisten.

Neben der Anschlagfrequenz, der Latenzzeit, der Anästhesiedauer, der Dauer der Weichteilanästhesie, dem Wirkungsgrad und eventuellen Nebenerscheinungen interessierte uns besonders das Infiltrationsvermögen und die erforderliche Injektionsmenge des neuen Präparates. Denn bei einem 4%-igen Lokalanästhetikum mit gutem Diffusionsvermögen ist es denkbar, daß man mit geringen Mengen auskommt und im Unterkiefer bis in den Molarenbereich endanästhesieren kann, d.h. dem Patienten würde die doch lästige Leitungsanästhesie wegen z.B. der Präparation nur eines Zahnes erspart.

Für jeden Patienten wurde ein Protokoll nach folgendem Muster angelegt:

Name: Kenn-Nr.:

Zahn: Datum:

Zweck der Injektion:

Art der Injektion:

Latenzzeit:

Wirkungsgrad (I, II, III):

Dauer der Anästhesie:

Dauer der Weichteilanästhesie:

Nebenerscheinungen:

Bemerkungen:

Datum der Wiederbestellung:

Die Zeitmessung begann mit beendeter Injektion.

Die Latenzzeit ist als die Zeitspanne, nach der ein Eingriff schmerzfrei vorgenommen werden kann, definiert. Zur Bestimmung des Wirkungseintritts wurden in kurzen Zeitabständen Kontrollen durchgeführt.

Der Wirkungsgrad war in drei Gruppen unterteilt:

- I = total
- II = ausreichend, d.h. die noch vorhandene Schmerzempfindung war bei der Behandlung auf ein erträgliches Maß reduziert.
- III = ungenügend.

Zur Beurteilung der Dauer der Weichteilanästhesie waren die Patienten angewiesen, den genauen Zeitpunkt der Rückkehr des Gefühls in der Lippe bzw. Wange am Tage der Wiederbestellung bekanntzugeben.

IV. 1. Ergebnisse der experimentellen Untersuchung

=====

In dieser Versuchsreihe wurden drei Zeitpunkte der Amplitudenreduktion der Aktionsströme gemessen, die als Vergleichskriterien für das Diffusionsvermögen der Lokalanästhetika Nr. 40045-4% cum Arterenol und Scandicain N3 dienten.

Die Untersuchung wurde in der Zeit vom 14. März 1972 bis 22. März 1972 bei einer Raumtemperatur von 22°C bis 28°C in den Praktikumsräumen des Physiologischen Institutes der Philipps-Universität in Marburg durchgeführt.

(Herrn Dr. SIEGEL sei für die freizügige Überlassung der Räumlichkeiten und des Versuchsaufbaues gedankt).

Die Zeitmessung begann mit dem Moment, als das zu prüfende Lokalanästhetikum in ersten Kontakt mit dem Nervenpräparat kam. Protokollarisch festgehalten wurden:

1. Der Zeitraum des Beginns der Amplitudenreduktion des Aktionspotentials (Abb. 10).
2. Die Halbwertszeit; das ist das Intervall nach dem das Aktionspotential bis zur Hälfte reduziert ist (Abb. 11).
3. Der Zeitpunkt der völligen Amplitudenauslöschung (Abb. 12).

Die Abbildung 9 zeigt die maximale Amplitude des Aktionspotentials.

Abb. 9:



Abb. 10:

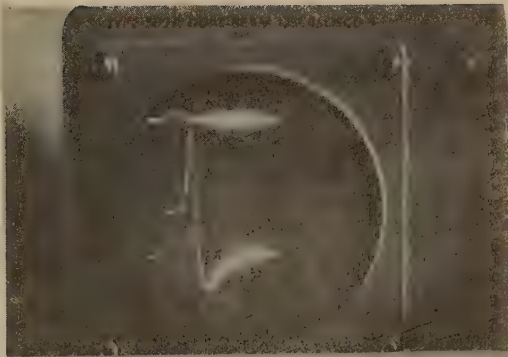


Abb. 11:

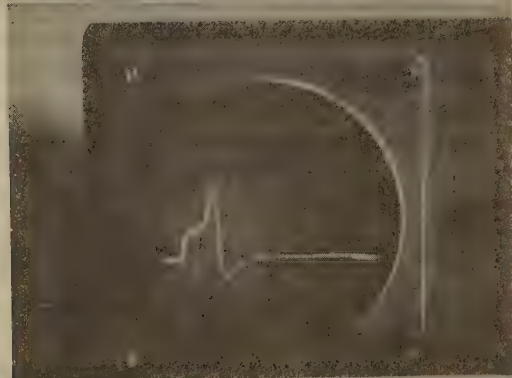


Abb. 12:

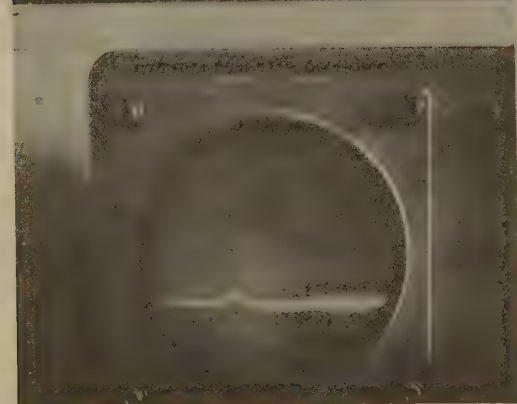


Abb. 9 - 12: Verhalten des Aktionsstromes des N.ischiadicus
unter Einwirkung eines Anästhetikums

Bei biologischen Messungen treten mehr oder weniger große Schwankungen der Einzelmeßwerte auf. Es ist daher erforderlich, mehrere Einzelmessungen vorzunehmen und den Mittelwert zu bilden. Je größer die Anzahl der Messungen ist, umso mehr kommt der Mittelwert dem "wahren" Wert der Meßgröße nahe.

Zur statistischen Auswertung wurde u.a. das von SCHRÖDER aufgezeigte Verfahren herangezogen. Bei diesem Verfahren wird ein sog. n-Soll (n^*) berechnet, dieses n-Soll stellt die Anzahl der Messungen dar, die notwendig wären, um den Mittelwert als signifikant zu bezeichnen. Der Prozentsatz, mit welcher statistischen Sicherheit man arbeiten will, ist in n-Soll enthalten. Für biologische Messungen ist man übereingekommen, die Wahrscheinlichkeit, daß der Mittelwert nur auf Zufall beruht, mit 5% zu veranschlagen. Ist nun dieses n-Soll gleich der Anzahl der ausgeführten Messungen, dann kann von einer Signifikanz der statistischen Aussage gesprochen werden.

Zunächst wird der Mittelwert $-t_M-$ berechnet nach:

$$t_M = \frac{\sum t_i}{n} \quad \begin{array}{l} t_i = \text{individuelle Einzelmeßwerte} \\ n = \text{Anzahl der Messungen} \end{array}$$

Danach wird die Standardabweichung $-s-$ bestimmt:

$$s = \sqrt{\frac{\sum t_i^2 - n \cdot t_M^2}{n - 1}}$$

$-s_k-$ die Standardabweichung des Mittelwertes aus n Messungen oder auch der mittlere Fehler des Mittelwertes ist:

$$s_k = \pm \frac{s}{\sqrt{n}}$$

n-Soll (n^*) die Zahl der notwendigen Messungen, um einen signifikanten Mittelwert zu bekommen, erhält man nach:

$$n^* = \left[\frac{t \cdot 100 \cdot s}{5 \cdot t_M} \right]^2$$

Außerdem haben wir noch das übliche statistische Verfahren angewandt.

Zwei getrennte Meßreihen lassen sich über den Vergleich ihrer Mittelwerte t_M (1. Meßreihe) und $t_{M'}$ (2. Meßreihe) statistisch absichern.

Zur Beurteilung, wie weit der Unterschied dieser Mittelwerte nur "zufällig" oder aber "signifikant" ist, wird die Abweichung $-t-$, ebenfalls aus t -Verteilung nach "Student", bestimmt.

Zunächst bildet man die Differenz der Mittelwerte $-D-$:

$$D = t_M - t_{M'}$$

dann die Standardabweichung dieser Differenz $-s_D-$:

$$s_D = \pm \sqrt{s_M^2 + s_{M'}^2}$$

Der Wert $-t-$ kann nun nach der Gleichung:

$$t = \frac{D}{s_D} \quad \text{berechnet werden.}$$

Außerdem muß die Zahl der "Freiheitsgrade" $-m-$ ermittelt werden nach:

$$m = n + n' - 2$$

(n und n' stellt die Anzahl der Messungen dar, die dem Mittelwert $-t_M$ bzw. $-t_{M'}$ zugrunde liegen).

Dann wird in den Spalten der t -Tabelle für den betreffenden Freiheitsgrad $-m-$ der Wert aufgesucht, der dem errechneten t -Wert am nächsten kommt. Am Kopf der Kolonnen findet man den zugehörigen p -Wert (p = Probabilitas = Wahrscheinlichkeit). $-p-$ gibt an, wie groß die Wahrscheinlichkeit ist, daß der gefundene Unterschied der Mittelwerte lediglich auf Zufall beruht.

Je kleiner $-p-$, desto besser ist also der Unterschied statistisch gesichert. Auch hier wird dann bei biologischen Messungen von Signifikanz gesprochen, wenn $p = 0,05$ (5%) beträgt.

Diese beiden Verfahren auf unsere Meßreihen angewandt, brachten die in nachstehender Tabelle aufgeführten Ergebnisse:

Tabelle 1:

	<u>Nr. 40045 - 4%</u>	<u>Scandicain N3</u>
Beginn:	$n = 21$	$n = 18$
	$t_M = 8,214 \text{ sec.}$	$t_M = 7,19 \text{ sec.}$
	$s = 3,30$	$s = 2,19$
	$s_k = 0,72$	$s_k = 0,52$
	$n^* = 248$	$n^* = 165$

Vergleich beider Meßreihen:

$$D = 0,3 / s_D = \pm 0,206 / t = 1,45 / m = 33 / p \text{ größer } 0,05$$

Halbwerts-	$n = 18$	$n = 19$
zeit:	$t_M = 132,5 \text{ sec.}$	$t_M = 138,4 \text{ sec.}$
	$s = 37,47$	$s = 31,3$
	$s_k = 8,84$	$s_k = 7,18$
	$n^* = 123$	$n^* = 90$

$$D = 9,47 / s_D = \pm 8,57 / t = 1,105 / m = 34 / p \text{ größer } 0,05$$

Leitungsblock:

n	=	17	n	=	19
t _M	=	548,12 sec.	t _M	=	412,60 sec.
s	=	211,75	s	=	93,20
s _k	=	51,27	s _k	=	21,4
n*	=	229	n*	=	90

$$D = 135,52 / s_D = \pm 56 / t = 2,42 / m = 34 /$$

0,05 größer p, p größer 0,01

Die doch ziemlich großen Schwankungen unserer Meßwerte sind u.a. in dem unterschiedlichen Zustand der Nervenpräparate begründet. Wir haben eine mögliche Abweichung um den Mittelwert von $s_k = 0,72$ bei dem Präparat Nr. 40045-4% zu Beginn der Amplitudenreduktion, das stellt immerhin 15,8% des Mittelwertes dar. Faktoren für Meßschwankungen können sein:

1. Die unterschiedliche Dicke der Nervenpräparate.
2. Ist es unmöglich, das den Nerven umgebende Bindegewebe immer gleichmäßig zu entfernen.
3. War es uns nicht möglich, die Untersuchungsreihe bei absolut konstanter Temperatur vorzunehmen. Eine Temperaturerhöhung um 10° hat eine Verdoppelung der Reaktionsgeschwindigkeit zur Folge (R-G-T-Regel) (ZOLLINGER).
4. Zeitnahmefehler.

Wir können jedoch nach unserer statistischen Auswertung feststellen, daß wir gerade zu Beginn der Amplitudenreduktion bessere Meßergebnisse erhielten als BRAND, der 1966 das Lokalanästhetikum XYLONEST 30 bei gleichem Versuchsaufbau prüfte. Dies drückt sich durch unsere niedrigen mittleren Fehler s_k aus. Genauere Zeitmessungen waren möglich, da wir durch die Abschirmung der Spülkammer und der Reiz- und Ableiteelektroden vor Wechselstromstörungen durch ein Metallgehäuse ein "stehendes" Bild auf dem Oszillographenschirm hatten.

Der Beginn der Amplitudenreduktion läßt die exaktesten Zeitmessungen im Gegensatz zu den Zeitpunkten der Halbwertszeit und der völligen Auslöschung zu. Die doch sehr großen n -Soll erklären sich aufgrund der zuvor angeführten Punkte 1 und 2. An dieser Stelle muß außerdem erwähnt werden, daß die berechneten n -Soll-Werte nicht absolut sind. Nach beispielsweise weiteren 10 Meßreihen kann unter Umständen schon ein signifikantes Endergebnis vorliegen.

Die Gegenüberstellung aller sich entsprechenden Mittelwerte ergibt keinen nennenswerten Unterschied zwischen den beiden Präparaten. Die Tatsache, daß Scandicain M3 nach unserer Messung um 1,024 sec. schneller wirksam wurde, spielt letztlich in der Praxis keine Rolle. Dieses Ergebnis hat allenfalls wissenschaftlichen Wert. Solche direkten Umspülungen eines Nerven sind bei der zahnärztlichen Anwendung ohnehin nicht möglich.

Unsere Untersuchung ist lediglich zum Zeitpunkt der 100%igen Amplitudenauslöschung über den Vergleich der sich entsprechenden Mittelwerte mit einer über 95%igen Genauigkeit statistisch abgesichert. Nach A. WALLIS und H. ROBERTS ist jedoch der Fehler (Abweichung vom Mittelwert), der durch niedrige n -, wie in unserem Falle von ca. 20, begründet ist, derart gering, daß er vernachlässigt werden kann.

Die angegebenen Mittelwerte verstehen sich als 'Richtzeiten', diese signifikant darzustellen, wäre wenig sinnvoll.

Trägt man die t -Werte nach "Student" in ein Koordinatensystem ein, so erhält man eine Kurve mit asymptotischem Verlauf. Daraus folgt zum Beispiel, um eine Ungenauigkeit in der dritten Stelle nach dem Komma bei einer Meßreihe von $n = 500$ zu berichtigen, weitere 500 Messungen notwendig sein können.

Aus diesen Überlegungen heraus kann diese Untersuchung als hinreichend statistisch abgesichert betrachtet werden.

(Herrn Diplom-Physiker E. PITT^{*} wird für seine freundliche Beratung zu den statistischen Berechnungen herzlich gedankt).

* I. Physikalisches Institut der Justus Liebig-Universität.

IV. 2. Ergebnisse der klinischen Untersuchung

=====

Die Ergebnisse der klinischen Untersuchung dürften die interessantesten sein, da das Lokalanästhetikum 40045-4% bisher nur vereinzelt zu Testzwecken ohne größere Versuchsreihen in zahnärztlichen Praxen zur Anwendung kam.

In der Tabelle 2 haben wir die Anschlagfrequenz differenziert aufgeführt. Denn nur bei ausreichender Spezifizierung können wir uns Aussagen über die Wirkungsbreite dieses neuen Präparates erlauben. Die Abschnitte a) bis c) repräsentieren die Auswertung der Injektionen unter der Indikation 'schmerzhaftes Präparieren/Excavationen', der Abschnitt d) bezieht sich auf die Injektionen zu Vitalexstirpationen.

Die Tabelle 3 gibt die mittlere Latenzzeit wieder. Hier konnte eine Unterteilung nach Eingriffsarten unterbleiben, wie die Auswertung unserer Protokolle zeigt.

Die Ergebnisse der Wirkungsdauer sind in der Tabelle 4 angegeben. Um der tatsächlichen Wirkungsdauer weitgehendst nahe zu kommen, wurden die meisten Injektionen an Patienten vorgenommen, die von Studenten des ersten konservierenden Kurses behandelt wurden. Die Behandlungszeiten sind hier wegen der noch fehlenden Routine entsprechend verlängert und decken sich meist mit der Wirkungsdauer.

Die mittlere Dauer der Weichteilanästhesie ist in Tabelle 5 aufgeführt. Da viele Patienten ungenaue oder keine Angaben hierzu machten, haben wir zusätzlich an Studenten Lokalanästhesien vorgenommen.

In Tabelle 6 wurden die Nebenerscheinungen zusammengestellt.

Tab.: 2 A N S C H L A G F R E Q U E N Z
=====

a) Endanästhesien mit 1,8 ccm

Injektion für einen Zahn				Injektionen für zwei und mehr Zähne					
Anzahl d. Injektionen:		% - Verteilung:		Anzahl d. Injektionen:		% - Verteilung:			
OK: Uk-Mol:	Uk-Front:	Ok:	Uk-Mol: Uk-Front:	Ok:	Uk-Mol: Uk-Front:	Ok:	Uk-Mol: Uk-Front:		
I 29	4	3	90,7	20,6	30,0	9	2	69,2	100
II 3	4	2	9,3	23,6	20,0	4		30,8	
III	6		42,3			2		100	
Se:32	14	10	100	100	100	13	2	100	100

b) Endanästhesien mit 0,9 ccm

I 17		9	39,5	100	10	10	1	90,0	100
II 1			5,25			1		10,0	
III 1			5,25						
Se:19		9	100	100	100	11	1	100	100

Die Angaben unter 'UK-Mol' repräsentieren Kinderbehandlungen !

c) Leitungsanästhesien für einen und mehrere Zähne mit 1,8 ccm

Grad	Anzahl d. Injektionen:		% - Verteilung:	
	Ok (Tuber):	Uk:	Ok:	Uk:
I	14	13	100	84,6
II		1		7,2
III		1		7,2
Se:	14	15	100	100

d) Vitalexstirpationen unter Endanästhesie mit 1,8 ccm

	Anzahl d. Injektionen		% - Verteilung:	
	Ok:	Uk:	Ok:	Uk:
I	9		100	
II				
III				
Se:	9		100	

Tab.: 3 L A T E N Z Z E I T
=====

(aus 72 Protokollen)

Methode:	Ort:	Menge(ccm):	Zahl anästhes.Zähne:	mittlere Latenzzeit(min):
Endanäs- thesie	Ok	1,8	1	2,2
			2	2,4
		0,9	1	2,5
			2	3,0
Leitungs- anästhesie	Uk-Front	1,0	1	2,3
			2	3,0
		0,9	1	3,0
			2	3,5
Leitungs- anästhesie	Uk-Mol.	1,8	1	7,4
	Ok	1,8	-	2,5
	Uk	1,8	-	3,5

1 = Injektion für einen Zahn

2 = Injektion für zwei benachbarte Zähne

Tab.: 4 W I R K U N G S D A U E R (aus 80 Protokollen)

Methode:	Ort:	Menge(ccm):	mittlere Wirkungsdauer(min):
Endanästhesie	Ok	1,8	70
		0,9	45
		1,8	60
	Uk-Front	0,9	45
		1,8	37
		1,8	53
Leitungs- anästhesie	Uk	1,8	47

Tab.: 5 WEICHTEILANÄSTHESIE (aus 53 Protokollen)

Methode:	Ort:	Menge(ccm):	mittlere Weichteilanästhesie(std.):
Endanästhesie	Ok	1,8	2,6
		0,9	2,2
	Uk	1,8	2,1
		0,9	1,5
Leitungsan- ästhesie	Ok	1,8	3,2
	Uk	1,3	2,6

Tabelle 6 : N E B E N E R S C H E I N U N G E N :

Year	1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100
1990	1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028	2029	2030	2031	2032	2033	2034	2035	2036	2037	2038	2039	2040	2041	2042	2043	2044	2045	2046	2047	2048	2049	2050	2051	2052	2053	2054	2055	2056	2057	2058	2059	2060	2061	2062	2063	2064	2065	2066	2067	2068	2069	2070	2071	2072	2073	2074	2075	2076	2077	2078	2079	2080	2081	2082	2083	2084	2085	2086	2087	2088	2089	2090	2091	2092	2093	2094	2095	2096	2097	2098	2099	2100	

Symptome:

Anzahl der Fälle :
(von 122 Injektionen)

Unwohlsein	1	
Schwindelgefühl	1	
Kollaps	2	bei einem Patienten
Lokales Ödem	0	
Kribbeln	0	
Allergische Reaktion	0	
Initialschmerz	0	
Kieferklemme	0	
Dolor post injectionem	0	

Der Patient, der zweimal aufgrund der Injektionen des Präparates 40045 kollabierte, war nicht bereit, sich einer genauen Klärung der Ursache zu unterziehen.

Unter Bemerkungen wurde verschiedentlich festgehalten, daß einige Patienten von einem angenehmen Wirkungseintritt ohne dolor indux berichteten. Eine Patientin gab zu Protokoll, daß jegliche frühere Lokalanästhesie (auch im OK) wirkungslos war. Nach Injektion des Präparates 40045 an dem Zahn 18 zur Präparation hatte sie eine Zahnanalgesie über 1,5 Stunden bei einem Wirkungsgrad I. Welches Präparat bzw. Präparate ihr früher injiziert wurden, konnte sie nicht angeben.

C. SCHLUSSEBETRACHTUNG :

=====

In der Einleitung hatten wir Forderungen zu Qualität der heutigen zahnärztlichen Lokalanästhetika zusammengestellt. Das von den Farbwerken HOECHST neuentwickelte Lokalanästhetikum Nr. 40045 -4% cum Arterenol haben wir in unserer Untersuchung hinsichtlich einiger dieser Forderungen klinisch und experimentell getestet.

Zunächst interessierte uns das Diffusionsvermögen dieses neuen Präparates; zum Vergleich zogen wir das in der Konservierenden Abteilung unserer Klinik vorzugsweise verwandte Lokalanästhetikum 'Scandicain N3' der Firma WOELM heran. Wir bedienten uns der von CASTENHOLZ angegebenen elektrophysiologischen Untersuchungsmethode am Ischiadicus-Präparat des Frosches.

Nach kritischer Analyse der erhaltenen Meßwerte mußten wir jedoch feststellen, daß dieser Test mit einigen Mängeln (u.a. großer Meßschwankungen) behaftet ist. Ursachen sind u.a.:

1. Die unterschiedliche Qualität der Nervenpräparate.
2. Die Temperatur, bei der dieser Test vorgenommen wird.
 Sie müßte absolut konstant gehalten werden können; denn eine Temperaturerhöhung um 10°C hat eine Verdoppelung der Geschwindigkeit biologischer Prozesse zur Folge (ZOLLINGER).

Deshalb ist ein Vergleich mit den Untersuchungen von BRAND und RASSNER, die andere Lokalanästhetika prüften, schwierig.

Wie schon berichtet, glauben wir die sehr minimalen Unterschiede der sich entsprechenden Mittelwerte zu den jeweiligen Stadien der Amplitudenreduktion beider Präparate für bedeutungslos halten zu dürfen. Einerseits liegen hier idealisierte Bedingungen (direkte Nervenumpflungen mit der Testlösung) vor und andererseits verstehen sich die angegebenen Werte als Richtzeiten. Wir können beiden Präparaten gleiches Diffusionsvermögen zuerkennen.

Der klinisch-experimentelle Untersuchungsabschnitt ist durch eine gewisse Präxismähe charakterisiert. Es wurden Anästhesien am Menschen vorgenommen und der Anästhesieverlauf am Zahn

mit einem Pulpenreizgerät gemessen.

Dieser Versuch konnte nicht in dem vorgesehenen Umfang durchgeführt werden wegen der hyperämischen Beschwerden, die an den Testzähnen auftraten. Diese resultieren nicht aus der Reizqualität des Sirotest-Spezial-Pulpenprüfgerätes. Die Ursache liegt in den notwendigen häufigen Reizungen der Zähne. HEUSER gibt elektrische Reize als Ursache für akute Entzündungen der Pulpa an. Auch BRAND hat ähnliche Reaktionen der Pulpen bei seinen Untersuchungen mit dem Sensotest-Gerät angedeutet.

Mit der klinischen Untersuchung prüften wir die Wirkungsweise des neuen Lokalanästhetikums bei konservierenden Maßnahmen. Hierzu wurden 122 Behandlungen unter Lokalanästhesie mit dem Präparat 40045 - 4% cum Arterenol protokolliert.

Neben der Anschlagfrequenz interessierte uns die Latenzzeit, die Wirkungsdauer, die Dauer der Weichteilanästhesie und eventuelle Nebenerscheinungen.

Zur exakten Beurteilung dieses neuen Präparates haben wir die Tabelle 2 entsprechend differenziert. Wir führten Endanästhesien mit 1,8 ccm und 0,9 ccm für einen und für mehrere Zähne aus. Zudem prüften wir, wie weit Infiltrationsanästhesien im Molarenbereich der Unterkiefer erfolgreich vorgenommen werden können.

Der Wirkungsgrad wurde in drei Gruppen unterteilt:

I = sehr gut, II = ausreichend, III = ungenügend.

Das neue Präparat zeichnet sich durch sehr hohe Anschlagfrequenzen aus. 100% bei Infiltrationsanästhesien mit 1,8 ccm im Oberkiefer und in der Unterkieferfront, ebenso bei Leitungsanästhesien im Oberkiefer (Tuberanästhesie). Auch die Anschlagfrequenz von 92% bei Leitungsanästhesien im Unterkiefer stellt ein sehr gutes Ergebnis dar. Denn gerade hier ist der Erfolg von dem Geschick des Zahnarztes abhängig, den Nervus mandibularis vor Eintritt in den Corpus mandibulae zu erreichen. Häufige anatomische Besonderheiten bedingen des öfteren Fehlschläge. Aber bei dem Präparat 40045 genügt

es, die Injektionslösung in diese Region zu applizieren; die 4%ige Konzentration und das gute Diffusionsvermögen bewirken nach etwas verzögerter Latenzzeit immer noch einen Leitungsblock.

Die Wirkungsgrade I und II wurden zusammengefaßt, da einige Patienten trotz guter Anästhesietiefe wegen unangenehmer Bohrgeräusche und -erschütterungen eine schlechtere Beurteilung abgaben. So ist auch bei anderen derartigen Untersuchungen verfahren worden (u.a. BRAND und RASSNER).

Die Resultate der Anschlagfrequenz der Endanästhesien im Unterkiefermolarenbereich bedürfen zur objektiven Beurteilung einer näheren Erläuterung. Die bukkale Infiltration in dieser Region blieb bei Erwachsenen wirkungslos. Die in der Tabelle 2 angeführten Injektionen repräsentieren Ergebnisse, die an Kindern erzielt wurden. Wegen der noch nicht kompakten Knochenstruktur waren hier ca. 43% der ausgeführten Endanästhesien an Sechsjahrmolaren wirksam. Wir glauben jedoch nicht, daß diese Lokalanästhesiemethode generell (trotz der 4%igen Konzentration) der Praxis empfohlen werden kann. Sie stellt lediglich einen Versuch bei schwer zu behandelnden Kindern dar.

Bei Vitalexstirpationen wird die stärkste Hyperästhesie am Zahn benötigt. Auch hier konnte eine Anschlagfrequenz von 100% bei Infiltrationsanästhesie mit 1,8 ccm und einem Wirkungsgrad I ermittelt werden.

Die hohen Anschlagfrequenzen sprechen für sehr gutes Diffusionsvermögen und genügender chemischer Stabilität des neuen Präparates.

Die Latenzzeiten, in Tabelle 3 spezifiziert aufgeführt, liegen etwa zwischen zwei und drei Minuten je nach Anästhesiemethode und Injektionsmenge. FERGER und MARXKORS geben gleiche Werte an. Die relativ kurze Latenzzeit war von einem 4%igen Lokalanästhetikum zu erwarten, denn bei gleicher Diffusionsgeschwindigkeit gelangen doppelt so viele Moleküle zum Wirkort als bei 2%igen Anästhesielösungen. Der Wirkungseintritt ist entsprechend schneller. Eine weitere wesentliche

Verkürzung der mittleren Latenzzeiten dürfte wegen des Diffusionsweges, den die Moleküle zurückzulegen haben, wohl ausgeschlossen sein.

Die mittleren Zeiten der Wirkungsdauer der Tabelle 4 zeigen eindeutig, daß das neue Lokalanästhetikum 40045 - 4% in die Gruppe der Langzeitlokanalästhetika eingeordnet werden kann. Dies erfährt in der heutigen Zeit, da sich Langzeitbehandlungen immer mehr durchsetzen, besondere Bedeutung.

Auch geht aus dieser Tabelle hervor, daß der Zahnarzt die Wirkungsdauer über die Menge der abgegebenen Injektionslösung auf die jeweiligen Eingriffe abstimmen kann ohne Verminderung des Wirkungsgrades.

Die mittlere Dauer der Weichteilanästhesie (Tabelle 5) ist auch bei diesem Präparat für nichtchirurgische Eingriffe, bei denen keine tiefe und lange Weichteilbetäubung erforderlich ist, zu groß. Eine die Wirkung zu sehr überdauernde Weichteilanästhesie birgt für den Patienten erhebliche Gefahren. Thermische und traumatische Alterationen der Weichteile sind nicht ausgeschlossen, wenn der Patient auch vor Verlassen der Praxis darauf aufmerksam gemacht wird, daß die Weichteile wegen der Anästhesie temperatur- und druckunempfindlich sind und es sinnvoll wäre, erst nach Rückkehr des Gefühls Getränke und Speisen zu sich zu nehmen. EVERS schreibt hierzu: " Das Idealverhältnis wäre natürlich 1 : 1, d.h. gleich lange Betäubung von Pulpa und Weichteile. Dieses Verhältnis ist natürlich utopisch ".

Die Aufstellung der Nebenerscheinungen in Tabelle 6 zeigt, daß das Lokalanästhetikum 40045 - 4% cum Arterenol gut verträglich ist. Eine endgültige Beurteilung hierüber ist aufgrund dieser Untersuchung noch nicht möglich und nicht legitim.

Abschließend können wir feststellen, daß sich das neuentwickelte Lokalanästhetikum 40045 - 4% cum Arterenol der Farbwerke HOECHST durch hohe Anschlagfrequenz, kurze Latenzzeit und lange Wirkungsdauer auszeichnet. Nach unserer

Untersuchung ist es den zahnärztlichen Langzeitlokalanästhetika zuzuordnen. Der Zahnarzt hat die Möglichkeit, die Wirkungsdauer über die Menge der abgegebenen Injektionslösung ohne Wirkungsverlust auf den vorgesehenen Eingriff abzustimmen.

D. ZUSAMMENFASSUNG :

=====

Die Ergonomie in der zahnärztlichen Praxis fordert in jüngster Zeit in zunehmendem Maße Langzeitbehandlungen. Hierauf müssen die enoralen Lokalanästhetika abgestimmt werden. Langzeitlokanästhetika mit raschem Wirkungseintritt und langer Anästhesietiefe gewinnen an Bedeutung. Der Indikationsbereich dieser Präparate ist nun auch auf alltägliche konservierende Maßnahmen erweitert worden, da den Patienten keine schmerzhaften Präparationen an mehreren Zähnen während einer Sitzung zugemutet werden können.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde das von den Farbwerken HOECHST neuentwickelte Lokalanästhetikum Nr. 40045 - 4% cum Arterenol, das unter dem Warenzeichen 'ULTRACAIN' im Handel erscheinen soll, getestet.

Die Untersuchung des Diffusionsvermögens führten wir nach der von CASTENHOLZ aufgezeigten elektrophysiologischen Methode am Ischiadicus-Präparat des Frosches durch. Hierbei wurden die Veränderungen des diphasischen Aktionspotentials bei supramaximaler Reizung des Nerven unter direkter Umspülung mit der zu testenden Injektionslösung in Abhängigkeit der Zeit gemessen.

Unter unseren Versuchsbedingungen konnten wir ermitteln, daß nach etwa 9 Minuten ein totaler Leitungsblock im Nervus Ischiadicus des Frosches zu erzielen ist.

In unserem klinisch-experimentellen Untersuchungsabschnitt setzten wir erstmals das Sirotest-Pulpenprüfgerät der Firma SIEMENS ein. Untersucht wurde die Reizschwellenänderung am menschlichen Zahn nach Injektion des Präparates 40045. Die Injektionen wurden durch eine Kanülenführung aus Kaltpolimerisat mit eingearbeiteter Kanüle vorgenommen, um den Diffusionsweg konstant zu halten.

Dieser Test konnte nicht in dem vorgesehenen Umfang durchgeführt werden. An den Testzähnen traten wegen der zu häufigen aber notwendigen Reizungen hyperämische Beschwerden auf.

Zur klinischen Untersuchung führten wir 122 Leitungs- und Infiltrationsanästhesien mit 1,8 und 0,9 ccm im Ober- und Unterkiefer aus. Zudem wurde überprüft, wie weit Endanästhesien im Unterkiefer-Molarenbereich wirkungsvoll sind.

Das Lokalanästhetikum 40045 zeichnet sich durch hohe Anschlagfrequenzen aus. Diese liegen zwischen 92% und 100% je nach Anästhesiemethode und Injektionsmenge (1,8 oder 0,9 ccm). Die Latenzzeiten liegen zwischen zwei und drei Minuten, die Wirkungsdauer zwischen 46 und 70 Minuten und die Dauer der Weichteilanästhesie zwischen 1,5 und 3,2 Stunden.

Die Infiltrationsanästhesien im Unterkiefer-Molarenbereich lieferten unzureichende Zahnanalgesien. Die Anschlagfrequenz von ca. 43% bei Kindern erlaubt, diese Anästhesiemethode der Praxis nur als Versuch bei schwer zu behandelnden Kindern zu empfehlen. Bei Erwachsenen blieb die Methode wirkungslos.

Hinsichtlich der Nebenerscheinungen können wir uns aufgrund dieser Untersuchung noch kein abschließendes Urteil erlauben. Innerhalb unserer Untersuchung traten nur geringe Nebenerscheinungen auf.

E. L I T E R A T U R

=====

- B.D.Z. Arzneimittel-
ausschuß Information über zahnärztliche
Arzneimittel 4.Aufl., Köln (1969), 116ff
- BRAND, R. Klinische und experimentelle Unter-
suchungen mit dem Lokalanästhetikum
XYLONEST 30
Med. Diss. Marburg (1969)
- BRAUN, F. Ist der Wandel der Indikation der
enoralen Lokalanästhetika Spiegel der
Entwicklung der modernen Zahnheilkunde ?
Zahnärztl. Mitt. (1972), 18, 908 f.
- CASTENHOLZ, A. Über die Wirkung saurer Lösungen auf
die Erregungsleitungen des Nerven.
Z.Biol. (1964), 114, 441.
- ENGELTER, A. und Zur Methodik der Prüfung der Wirksam-
HARNISCH, H. und keit von Lokalanästhetika und Analge-
MARTIN, R. tika durch elektrische Reizschwellen-
messungen am menschlichen Zahn.
Stoma, Heidelberg, (1955), 8, 37.
- FERGER, P. und Ein neues Anästhetikum in der zahn-
MARXKORS, R. ärztlichen Prothetik.
Dtsch. zahnärztl. Z. (1973), 1.
- FLASCHENTREBER, M.H. Praktische Erfahrungen bei Präpara-
tionen am lebenden Zahn unter örtlicher
Betäubung ohne gefäßkontrahierenden
Zusatz.
Zahnärztl. Welt (1959), 20.

- Freier Verband
Deutscher Zahnärzte
- Neue Wege zur Zahngesundheit
(Gesundheitspolitisches Grundsatz-
programm vom 7.9.1973), Bonn.
- FRENKEL, G.
- Die derzeitige Lokalanästhesie und
ihr Anwendungsbereich in der zahn-
ärztlichen Praxis.
Colloquium med.dent. (1973), 1.
- FRENKEL, G.
- Die Schmerzausschaltung.
Praxis d. Zahnheilk. Berlin (1968), B1.
- GABKA, J.
- Die Injektion (Technik, Praxis,
Komplikationen) .
Berlin (1968).
- GABKA, J. und
HARNISCH, H.
- Operationskurs für Zahnmediziner.
Berlin (1969).
- GEIGY AG, Basel
- Documenta Geigy- Wissenschaftliche
Tabellen.
Basel (1969).
- GRIEPENTROG, W.
- Scandicain N3 - Lokalanästhetikum
für die tägliche Praxis.
DDZ, München (1964), 12.
- HELD, A.-J.
- Klinische Vorversuche mit Lidocain.
Schweiz. Mschr. Zahnheilk. (1958), 4.
- HEUSER, H.
- Klinik der Zahn-, Mund- und Kiefer-
krankheiten, 3.Aufl. .
Heidelberg (1971).
- HEYMER, M.
- Klinische Erfahrungen mit einem
neuen Lokalanästhetikum.
Zahnärztl. Prax. (1966), 10.

- HOECHST Farbwerke Prüfungs- und pharmakologische Unterlagen zu dem Prüfungspräparat Hoe 40045
- IMMENKAMP, A. Allgemeinanästhesie und örtliche Betäubung in der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde.(3.Aufl.) Heidelberg (1970) .
- KUSCHINSKY, G. und LÜLLMANN, H. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. Stuttgart (1966), 3.Aufl. .
- MARTIN, R. Die Wirksamkeit moderner Lokalanästhetika, bestimmt durch elektrische Reizschwellenmessungen am menschlichen Zahn. DDZ, München, (1966), 20.
- MENZEL, H.J. Zwischenfälle in der zahnärztlichen Praxis. FdM-Tabellen für die Praxis, München (1966)
- MEYER, W. Zahnärztliche Operationslehre 2. Aufl. (1963)
- Physiologisches Institut der Univ.Marburg Praktikumsanleitungen zum physiologischen Praktikum für Mediziner und Zahnmediziner. Marburg (1970)
- RASSNER, H, Klinische und experimentelle Untersuchungen mit dem Lokalanästhetikum OCTAPRESSIN 3%. Med.Diss. Marburg (1972)
- REIN, H. und SCHNEIDER, M. Einführung in die Physiologie des Menschen. 12. Aufl. Heidelberg (1966)

- SCHIJATSCHKY, M. Lebensbedrohliche Zwischenfälle
in der zahnärztlichen Praxis.
Quintess. zahnärztl. Lit. (1972)
- SCHWARZKOPF, H. Scandicain 'N', ein Standardprä-
parat der zahnärztlichen Lokal-
anästhesie.
DDZ, München, (1961), 12.
- SIEGEL, H. Vegetative und animalische
Physiologie -Manuskript- .
Marburg (1970)
- SIEMENS AG, Bensheim Werksunterlagen und -angaben
Med. Technik/Dental zu Pulpenprüfgeräten:
a) Aktenvermerk Nr. 1162/79 (1962)
b) Auszug aus Untersuchungsbericht
der Uni-Klinik für ZMK-Krankheiten
Bonn (22.8.1961)
c) Auszug aus Untersuchungsbericht
der Uni-Klinik für ZMK-Krankheiten
Hamburg (9.1.1961)
d) Zur Entwicklung der modernen
Reizstromdiagnostik.
Elektromedizin (1958), 4.
e) Siemens Dental-Information V 7/67
- WALLIS, A. und Methoden der Statistik
ROBERTS, H. Illinois (1956), Dtsch.Übers.(1958)
- WESSMANN, T. Drei Fragezeichen
Quintess. zahnärztl. Lit. (1967), 1.
- WOELM, M. SCANICAIN
Eschwege (1968)
- ZOLLINGER, U. Pathologische Anatomie
-allgemeine Pathologie, 3.Aufl.-
Stuttgart (1969)

Lebenslauf

Am 27. Juli 1949 wurde ich als dritter Sohn des Ingenieurs Hans Georg Becker und seiner Ehefrau Herta, geb. Schmidt, in Büdesheim geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Rosbach v.d.H. und des Gymnasiums (Augustinerschule) in Friedberg bestand ich am 20. Juni 1968 das Abitur.

Mein vorklinisches Studium begann ich an der Justus Liebig-Universität in Gießen und setzte es an der Philipps-Universität in Marburg an der Lahn fort; dort legte ich am 4. Oktober 1971 die zahnärztliche Vorprüfung ab.

Mein klinisches Studium absolvierte ich dann an der Justus Liebig-Universität in Gießen. Am 17. Juli 1974 habe ich dort mein zahnmedizinisches Staatsexamen beendet.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren Professoren und Dozenten:

In Marburg: Amon, Castenholz, Hensel, Heuser, Karlson, Kühnel, Petry, Pfütz, Rohen, Rosemann, Siegel.

In Gießen: Bückmann, Dörner, Eggers, Eichler Ewald, Fetzner, Gosselk, Hager, Haim, Hanle, Heene, Heide, Hoppe, Horn, Hundeicker, Keil, Kirschner, Kracht, Kröhnke, Lümmler, Martin, Michler, Noeske, Oksche, Pantke, Pfütz, Saalman, Sailer, Scharmann, Schleifer, Schmiedt, Schopf, Schwarzacher, Stähle, Wellensiek.

Chemoprint-Druck 63 Gießen Frankfurter Str. 131 Ruf (06 41) 2 17 12